

PREPARAÇÃO DE L,L-ETILENODICISTEÍNA E L,L-ETILENODICISTEÍNADIETILESTER

O.G. Carvalho e E.B. Araújo

Coordenadoria de Proces. de Mat. Radioativos-Sup. Radiofarmácia
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares-CNEN - São Paulo

RESUMO

Os compostos L,L-etilenodicisteína (L,L-EC) e L,L-etilenodicisteínadietilester (L,L-ECD), utilizados em Medicina Nuclear na forma de radiofarmacos marcados com Tecnécio-99m, foram obtidos, com teor de pureza aceitável, por meio de redução com sódio metálico em amônia líquida do ácido tiazolidino 4(R) carboxílico, seguida da esterificação do dímero in

INTRODUÇÃO

Durante a década passada, foram desenvolvidos vários radiofarmacos neutros e lipofílicos, marcados com Tecnécio-99m, destinados a obtenção de imagens tomográficas da função cerebral (SPECT).

O mais recente agente de perfusão cerebral é o dímero de cisteinato de etila (L,L-ECD) marcado com Tecnécio-99m, que atravessa a barreira hemato-encefálica e caracteriza-se por apresentar uma retenção cerebral prolongada [3]. Tal retenção está associada à hidrólise deste composto, aparentemente via reação enzimática específica, originando um complexo polar (forma di-ácida do dímero), que é rapidamente eliminada na urina por processo de secreção tubular (L,L-EC) [5]. Tal propriedade biológica sugeriu a utilização deste metabolito como radiofarmaco para estudo da função renal [4].

Os compostos, L,L-EC e L,L-ECD foram preparados por Blondeau e colaboradores em 1967 [1], sendo que apenas recentemente tiveram suas propriedades radiofarmacêuticas reconhecidas, a partir dos estudos realizados com compostos do grupo diamino-ditiol que formam complexos estáveis com Tecnécio-99m [2].

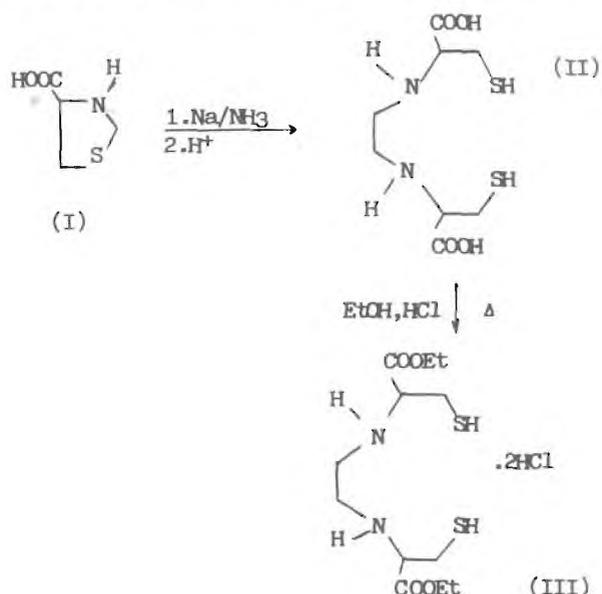
Este trabalho tem por finalidade a preparação dos compostos L,L-EC e L,L-ECD, para futura aplicação em Medicina Nuclear na forma de radiofarmacos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os pontos de fusão dos produtos foram determinados em tubos capilares utilizando aparelho Mettler-FP 5. As microanálises para Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio foram realizadas no aparelho Perkin Elmer 240, EUA, Instituto de Química-USP. Os espectros de infravermelho foram realizados no aparelho Infrared Fourier FT-1750, Perkin Elmer, EUA, Insti

tuto de Química-USP.

A L,L-etilenodicisteína (L,L-EC) (II) é um dímero de cisteína que pode ser obtido pela redução com sódio metálico do ácido tiazolidino 4 (R)-carboxílico (I) (Sigma) em amônia líquida. O dicloridrato de L,L-etilenodicisteinato de dietila (L,L-ECD) é obtido pela esterificação do dímero (II) usando-se etanol anidro saturado com gás clorídrico [1].



PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

. Preparação da L,L-etilenodicisteína (II)

Em um frasco de 500ml de três bocas equipado com dedo frio, sob agitação magnética e banho de gelo seco, coletou-se 120ml de amônia líquida. Adicionou-se, lentamente, 13,2g do ácido tiazolidino 4⁻ (R)-carboxílico. Em seguida, adicionou-se sódio metálico em pequenas porções até o aparecimento de coloração azul persistente (15 minutos). Para desapaarecimento da coloração azul, adicionou-se pequena porção de cloreto de sódio anidro.

Após evaporar-se a amônia, dissolveu-se o resíduo sólido em 60ml de água destilada e filtrou-se. O pH do filtrado foi levado a 2,0 com HCl concentra

do. Após resfriamento em banho de gelo, filtrou-se o precipitado lavando-o em seguida com 300ml de água destilada em três porções. Ressuspendeu-se o produto em 100ml de água destilada e efetuou-se a purificação por sucessivas precipitações de seu sal sódico com HCl.

Preparação do dicloridrato de L,L-etilenodicitinato de dietila (III)

Em frasco de 500ml de três bocas, equipado com condensador, sob agitação magnética, misturou-se 4,0g do dímero (II) a 100ml de etanol anidro. Saturou-se a mistura reagente com gás clorídrico, mantendo-a em refluxo por 5 horas.

Resfriou-se em gelo a mistura resultante, filtrou-se e lavou-se com etanol anidro. O produto foi recristalizado sucessivas vezes a partir de etanol anidro.

RESULTADOS

Obteve-se 4,1g do dímero L,L-etilenodicitina (II) (rendimento de 32%), com ponto de fusão de 248 - 251 °C (decomposição). No espectro de infravermelho, obtido em KBr (Figura 1-A), identificou-se as bandas correspondentes aos grupamentos característicos do composto: 2987 - 2402 (NH_2^+) e 1593 ($\text{C}=\text{O}$ de COO^-) cm^{-1} .

As porcentagens de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio calculadas para $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: C, 35,80%; H, 6,01%; N, 10,44%. Determinados: C, 35,62%; H, 5,89%; N, 10,23%.

O rendimento de dicloridrato de L,L-etilenodicitinato de dietila (III) foi de 43% (1,72g), com ponto de fusão de 184°C. No espectro de infravermelho obtido em KBr (Figura 1-B) identificou-se as seguintes bandas: 2975 - 2171 ($\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$), 1737 (etil éster), 1552 (NH) cm^{-1} .

As porcentagens de Carbono, Hidrogênio e Nitrogênio calculadas para $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl}_2$: C, 36,26%; H, 6,60%; N, 7,05%. Determinados: C, 35,46%; H, 6,42%; N, 7,09%.

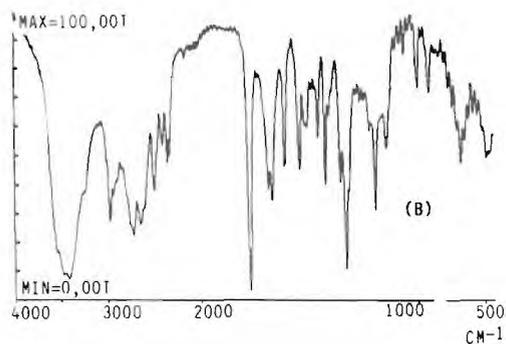
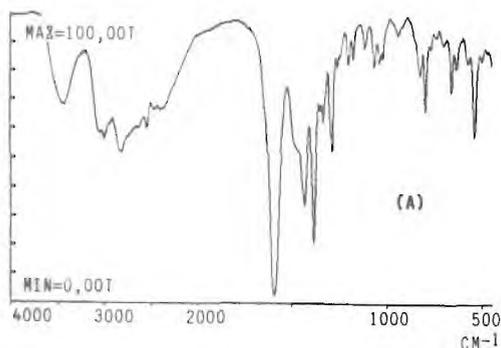


Figura 1 - Espectros de infravermelho de:(A)- etilenodicitina (II) e (B)- dicloridrato de L,L-etilenodicitinato de dietila (III).

CONCLUSÃO

O método de preparação dos compostos apresentados é simples, empregando técnicas comuns de laboratório. Partindo somente de um composto químico básico (ácido tiazolidino 4 (R)-carboxílico, obtêm-se compostos com teor de pureza aceitáveis embora com rendimentos relativamente baixos, para utilização em Medicina Nuclear na forma de radiofármacos marcados com Tecnécio-99m.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Dra. Nélida Lucia Del Mastro do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares e ao Dr. José Muradian do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLONDEAU, P.; BERSE, C.; GRAVEL, D.; "Dimerization of a intermediate during the sodium in liquid ammonia reduction of L-thiazolidine-4-carboxylic acid", *Canadian Journal of Chemistry*, 45:49-52, 1967.
2. KUNG, H.F.; OHMOTO, Y.; KUNG, M.P.; "Current and future radiopharmaceuticals for brain imaging with single photon emission computed tomography", *Seminars in Nuclear Medicine*, 20(4):290-302, 1990.
3. LÉVEILLÉ, J.; DEMONCEAU, G.; WALOVITCH, R.C.; "Intrasubject comparison between technetium-99m ECD and Technetium-99m-HMPAO in healthy human subjects", *Journal of Nuclear Medicine*, 33:480 - 484, 1992.
4. VAN NEROM, C.; BORMANS, G.; BAUWENS, J.; VANDER CRUYS, A.; DE ROO, M.; VERBRUGGEN, A.; "Comparative evaluation of 99m-Tc-L,L-Ethylenedicycysteine and 99m-Tc-MAG in volunteers", *European Journal of Nuclear Medicine*, 16(7):417, 1990 (Abstract).

5. WALOVITCH,R.C.; MAKUCH,J.; KNAPIK,G.; WABON,A.
D.; "Retention of Tc-99m-ECD in the brain is
related to in vivo metabolism", *European Journal
of Nuclear Medicine*, 14(5/6): 227, 1988 (Abstract).

ENDEREÇO PARA CONTACTO

Olga Gonçalves de Carvalho
Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares -
Comissão Nacional de Energia Nuclear
Travessa R, nº 400, Cidade Universitária, S.Paulo
Brasil
Caixa Postal 11049
CEP 05422-970
Fone: (011) 2116011 Ramal 1621
FAX (011) 2123546
TELEX: (011) 83592